



Mathurin
Fumery*
Luc Dauchet**
Cécile Vignal***
Corinne Gower-
Rousseau**

Épidémiologie, facteurs de risque et facteurs aggravants des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les MICI ne sont plus des maladies rares, elles touchent près de 200 000 personnes en France. Bien que nos connaissances aient récemment progressé, leur origine reste mal connue. Elles seraient liées à une dysrégulation de la réaction immunitaire muqueuse vis-à-vis d'une flore intestinale déséquilibrée, sous l'influence de facteurs environnementaux et génétiques.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Une bonne connaissance de la fréquence d'une pathologie et de sa présentation au diagnostic n'est possible qu'à partir d'études épidémiologiques exhaustives réalisées en population générale. L'épidémiologie fournit également des pistes essentielles sur l'origine de ces maladies.

Incidence, prévalence, caractéristiques sociodémographiques

Actuellement, en Europe occidentale, l'incidence (nombre de nouveaux cas par an) de la maladie de Crohn est comprise entre 2 et 8/10⁵ habitants et entre 4 et 13 pour la rectocolite hémorragique. En Amérique du Nord, elle est de 6 à 20 pour la maladie de Crohn comme pour la rectocolite hémorragique. Le nombre estimé de patients souffrant d'une MICI serait de 2,5 millions en Europe comme en Amérique du Nord.^{1,2}

En 2012, 136 578 patients atteints de MICI ont été déclarés en affection longue durée. À titre de comparaison, 72 343 cas de sclérose en plaques et 86 129 de spondylarthrite ankylosante étaient recensés la même année.

Un registre en population générale créé en 1988, couvrant quatre départements du nord de la France (Nord, Pas-de-Calais, Somme et Seine-Maritime, soit 6 millions d'habitants), recense actuellement près de 18 000 cas de MICI. Ce registre (EPIMAD) permet d'avoir une bonne photographie de l'ensemble des cas depuis plus de 25 ans. Il montre que le nord de la France se

Ce qui est nouveau

En France, l'incidence de la maladie de Crohn continue d'augmenter, elle a doublé à l'âge pédiatrique au cours des 20 dernières années.

Dans les pays émergents, on note une augmentation de l'incidence des MICI, particulièrement de la rectocolite hémorragique, au cours des 10 dernières années.

Au contraire de la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn serait associée à une augmentation de la mortalité.

Malgré de nombreux gènes de susceptibilité identifiés, leur poids dans l'explication de l'origine de ces maladies reste faible, au profit de l'environnement.

* Service d'hépatogastro-entérologie, registre EPIMAD, hôpital Victor-Pauchet, CHU d'Amiens, 80054 Amiens, France.

** Service régional d'épidémiologie, registre EPIMAD, maison régionale de la recherche clinique, université Lille nord de France, CHRU de Lille, 59037 Lille Cedex, France.

*** Unité 995 Inserm/université Lille-2 « Inflammation : mécanismes de régulation et interactions avec la nutrition et les candidoses », 59045 Lille Cedex, France. corinne.gower@chru-lille.fr

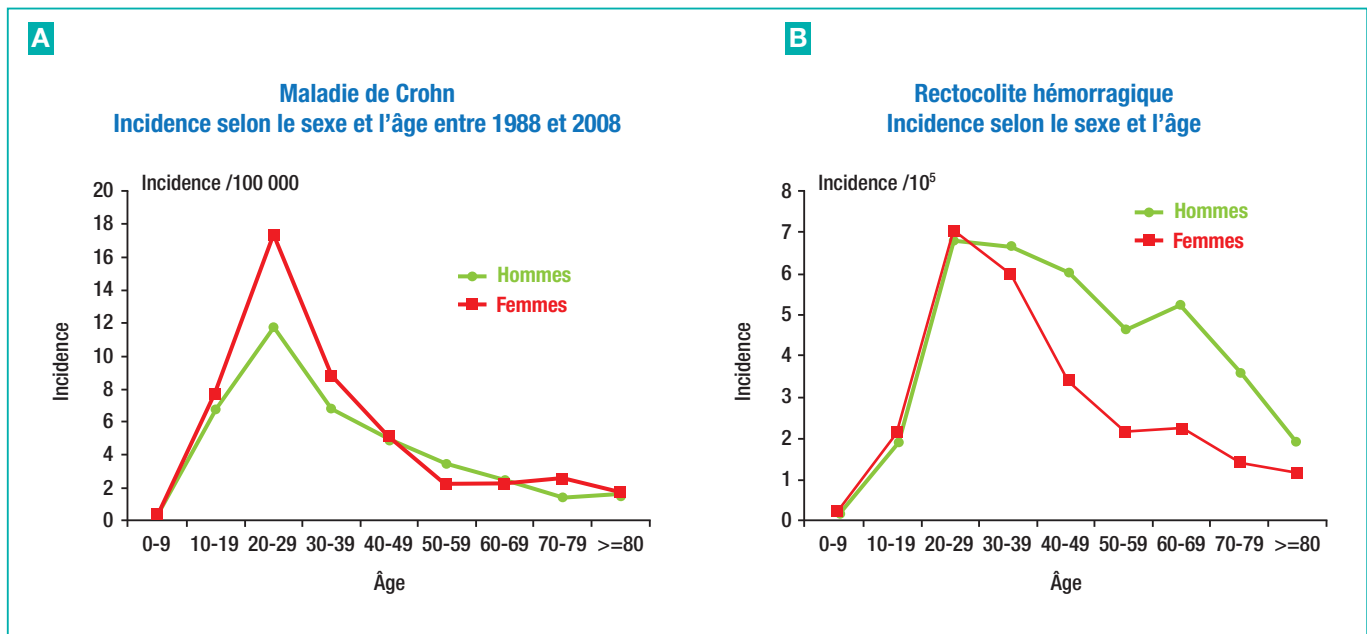


FIGURE 1 Incidence de la maladie de Crohn (A) et de la rectocolite hémorragique (B) en fonction du sexe et de l'âge au diagnostic dans le registre EPIMAD (1988-2008). D'après la réf. 4.

caractérisait par une incidence plus élevée de maladie de Crohn (7,1) que de rectocolite hémorragique (4,2) alors que c'est l'inverse dans la plupart des autres pays européens.³

La moyenne d'âge d'apparition de la maladie de Crohn est de 25 ans, celui de la rectocolite hémorragique est de 35 ans. La maladie de Crohn est plus fréquente chez la femme, avec un *sex-ratio* (F/H) de 1,3, alors que la rectocolite hémorragique est un peu plus fréquente chez l'homme (*sex-ratio* F/H de 0,9) [fig. 1].⁴ L'incidence de la maladie de Crohn augmente progressivement avec l'âge, atteignant 20 cas/an/10⁵ habitants entre 20 et 40 ans, suivie d'une décroissance rapide. L'incidence de la rectocolite hémorragique est stable, entre 30 et 60 ans, surtout chez l'homme (fig. 1). Moins de 10 % des cas sont diagnostiqués chez les enfants et 8 % après l'âge de 60 ans.

Mortalité

Les décès directement liés aux MICI sont de plus en plus rares, essentiellement du fait des progrès dans la prise en charge et la surveillance des patients.

Dans une méta-analyse récente, aucune surmortalité liée à la rectocolite hémorragique quel que soit l'âge au diagnostic n'a été trouvée (*Standardized Mortality Ratio* [SMR]: 1,1 ; non significatif [NS]) par rapport à la population générale.⁵

Dans l'étude prospective d'incidence des MICI du nord de la France (registre EPIMAD), aucun sur-risque significatif de mor-

talité n'a été trouvé dans une cohorte de patients débutant leur MICI avant l'âge de 17 ans (SMR: 1,4 ; NS).⁶

Dans la maladie de Crohn, une méta-analyse a, au contraire, mis en évidence un risque significativement plus élevé de décès par rapport à la population générale.⁷ Ce risque était 40 % plus élevé, et la surmortalité la plus importante concernait les cancers digestifs, urinaires et pulmonaires, ainsi que les maladies pulmonaires chroniques. Le tabagisme, plus fréquent chez les patients atteints de maladie de Crohn, est sans doute une des explications de ce sur-risque.

Hétérogénéités spatiale et spatio-temporelle de l'incidence des MICI: un argument pour une cause environnementale

Dans le nord de la France, les premiers cas de MICI ont été rapportés dans les années 1970. Le registre EPIMAD a permis d'observer entre 1988 et 2000 une augmentation significative de l'incidence de la maladie de Crohn, passant de 5,2 à 7,1/10⁵ habitants, puis une stabilisation jusqu'en 2008. Entre 1988 et 2008, une augmentation de 123 % de l'incidence de la maladie de Crohn chez les 10-16 ans a été trouvée, passant de 4,3 à 9,6/10⁵ habitants. Sur cette même période l'incidence de la rectocolite hémorragique s'est stabilisée à 4,4.³ Ces résultats observés dans le registre EPIMAD sont cohérents avec ceux rapportés dans la plupart des pays occidentaux.

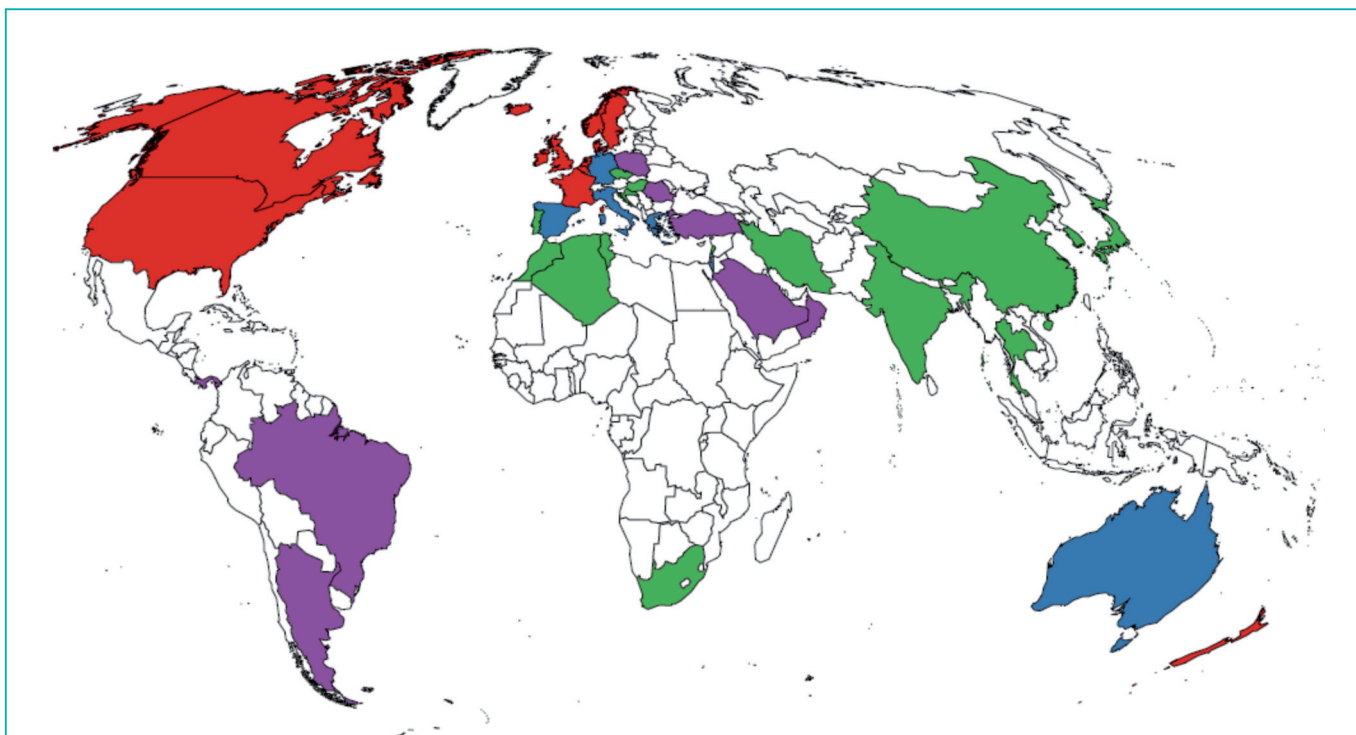


FIGURE 2 Représentation de l'incidence des MICI dans le monde : en rouge, les pays où l'incidence des MICI est supérieure à 10 nouveaux cas par an pour 10^5 habitants, en bleu avec une incidence comprise entre 5 et 10, en violet avec une incidence inférieure à 5, et en vert les pays où l'incidence quasi nulle il y a 15 ans est en constante augmentation. L'absence de couleur indique l'absence de données publiées. MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin. D'après la réf. 1.

Les incidences de MICI les plus élevées sont observées dans les pays riches, développés, en particulier en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest. À l'inverse, les incidences les plus faibles sont observées dans les pays émergents avec, par exemple, des incidences de maladie de Crohn comme de rectocolite hémorragique inférieures à $1/10^5$ habitants en Asie.⁸ Cependant, au cours des 10 dernières années, une augmentation de l'incidence des MICI et surtout de la rectocolite hémorragique est observée dans ces pays (fig. 2). Ces différences d'incidence ne s'expliqueraient pas uniquement par les améliorations de l'accès aux soins, du diagnostic et du recensement épidémiologique. En effet, des tendances similaires sont observées dans des pays asiatiques au développement économique ancien comme le Japon. Les études portant sur les migrants suggèrent que ces variations ne seraient pas uniquement d'origine génétique. Ainsi, les Asiatiques du Sud ayant migré au Royaume-Uni ont vu leur chiffre d'incidence de MICI, initialement très bas, rejoindre rapidement celui du pays d'accueil, illustrant l'importance du mode de vie dans la survenue de ces maladies. Cette augmentation de risque était la plus importante chez les enfants ayant migré avant l'âge de 10 ans.¹

Plusieurs études ont montré qu'il existait, notamment dans les pays occidentaux, un gradient nord-sud de l'incidence des MICI

avec une incidence plus élevée dans les latitudes nordiques. Plus récemment, un gradient ouest-est a été rapporté en Europe.⁹ Même au niveau régional (registre EPIMAD) une hétérogénéité spatiale et spatiotemporelle des MICI a été retrouvée avec des clusters de sur-risque et de sous-risque (fig. 3).¹⁰

L'incidence des MICI est donc en constante augmentation dans le monde et la maladie de Crohn et surtout la rectocolite hémorragique font progressivement leur apparition dans des pays où elles n'existaient pas il y a seulement 30 ans. Ces données suggèrent que des facteurs environnementaux pourraient intervenir dans le déclenchement des MICI.

Facteurs d'apparition et facteurs d'aggravation des MICI

Les études réalisées chez les jumeaux permettent de mettre en évidence l'importance relative des facteurs génétiques et environnementaux dans le développement d'une pathologie donnée. Ainsi, dans le cas d'une maladie à composante génétique uniquement, le taux de concordance chez des jumeaux monozygotes devrait approcher 100 % et 50 % dans le cas de jumeaux dizygotes. Des taux de concordances de 20 à 50 % ont été mis en évidence dans la maladie de Crohn et de 14 à

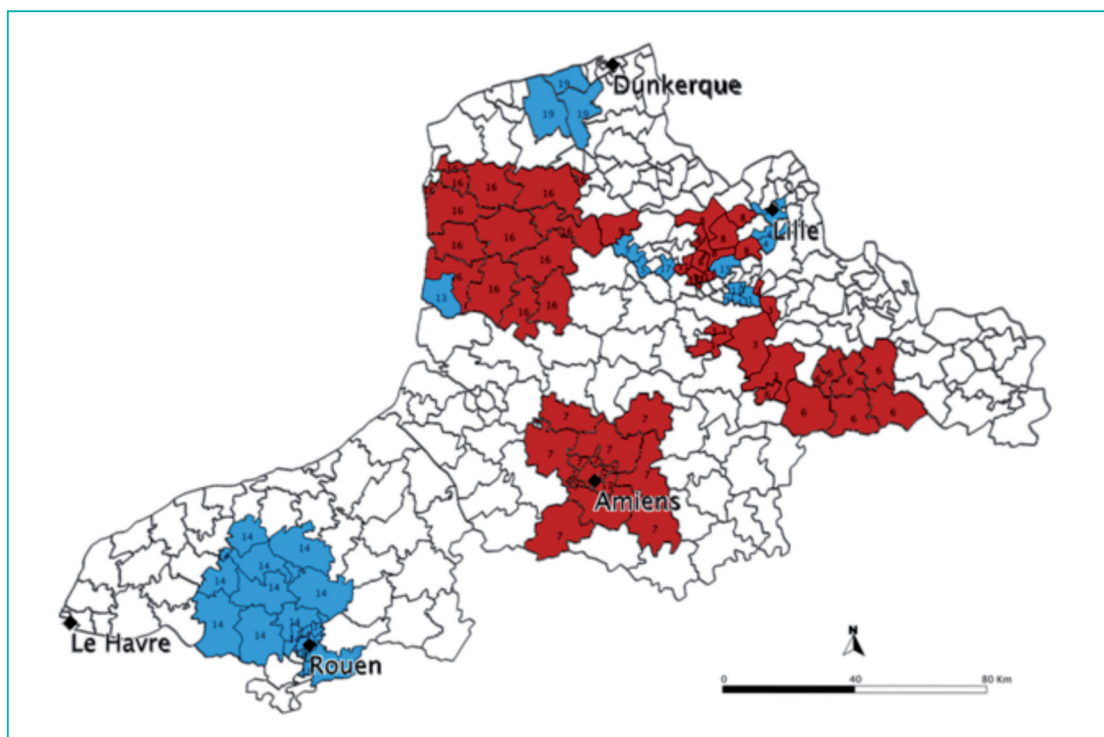


FIGURE 3 Clusters de sur- (rouge) et sous-incidence (bleu) de maladie de Crohn pendant la période 1990-2006 dans le nord de la France (registre EPIMAD). D'après la réf. 10.

19 % dans la rectocolite hémorragique chez des jumeaux monozygotes et de 0 à 7 % chez des jumeaux dizygotes dans les deux pathologies. Ces données montrent l'importance des déterminants environnementaux dans le développement des MICI.

Les études d'association pan-génomique ont permis la mise en évidence de plus de 160 variants génétiques de susceptibilité aux MICI. Cependant, la génétique garde un poids faible dans l'explication de l'origine de la maladie (13 % de la variance). L'étude de la fonction de ces gènes permet d'orienter la compréhension physiopathologique de la maladie, mais aucune utilisation pratique de la génétique ne peut être faite en termes de prédiction ou de test diagnostique.

Des anomalies qualitatives et quantitatives du microbiote (flore intestinale) ont été mises en évidence chez les patients atteints de MICI. Les localisations les plus fréquemment atteintes coïncident avec les zones du tube digestif où les densités de bactéries sont les plus importantes. Cette dysbiose semble jouer un rôle majeur dans le développement d'une MICI. De nouvelles études sont nécessaires afin de déterminer si ces anomalies sont primitives ou secondaires à l'apparition d'une MICI.

De nombreux facteurs environnementaux (v. tableau) ont été évoqués comme responsables de l'apparition d'une MICI.¹¹

Le tabagisme est le facteur environnemental le plus étudié, il a des effets opposés dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Les fumeurs ont 2 fois plus de risque de développer une maladie de Crohn et 2,5 fois moins de risque de développer une rectocolite hémorragique.¹² Le risque le plus impor-

tant de développer une rectocolite hémorragique survient dans l'année suivant l'arrêt du tabac. Les patients atteints de maladie de Crohn qui fument ont des formes évolutives plus sévères. L'arrêt du tabac a un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie de Crohn, et il est impératif de recommander un sevrage total et définitif. À l'inverse, chez les fumeurs, la rectocolite hémorragique a une évolution moins sévère, et moins étendue. L'arrêt du tabac aggrave la maladie, alors que sa reprise l'améliore, mais un sevrage tabagique est bien sûr à recommander devant son bénéfice sur la santé en général.

L'appendicectomie a aussi un effet opposé dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. L'appendicectomie pour appendicite, notamment chez les sujets jeunes, est associée à une réduction du risque de rectocolite hémorragique, et à une maladie moins sévère. Même si plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du risque de maladie de Crohn après appendicectomie, son impact dans la maladie de Crohn est moins clair, l'appendicite pouvant n'être que la forme d'entrée dans la maladie.

Les contraceptifs oraux semblent augmenter modérément le risque de MICI, sans avoir d'impact sur l'histoire de la maladie. Le risque dépend de la durée d'exposition et du dosage. L'apparition des contraceptions faiblement dosées a fait disparaître ce risque.

Une consommation régulière et sur de longues périodes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens augmenterait le risque de développer une MICI et serait également associée à une rechute plus fréquente et précoce de la maladie.

Facteurs de risque environnementaux dans les MICI			
Facteur de risque		MC	RCH
Tabac	Fumeur	+	-
	Ancien fumeur	+	+
	Non fumeur	-	+
Appendicectomie		+ ?	-
Contraceptifs oraux		+	+
Vaccins	Rougeole	0	0
	BCG	0	0
Antibiotiques dans la petite enfance		+ ?	+ ?
Facteurs périnataux	Allaitement	- ?	- ?
	Diarrhées infectieuses	+ ?	+ ?
Stress		+ ?	+ ?
Alimentation	Oméga-6	+	+
	Oméga-3	-	-
Infection	<i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i>	+ ?	NE
	<i>Escherichia coli</i> adhérent et invasif	+ ?	
Facteurs socio-économiques		+ ?	+ ?
Hygiène		+ ?	+ ?
Faible exposition à la lumière du soleil/vitamine D		+ ?	+ ?
Pollution atmosphérique		+ ?	+ ?

- : effet protecteur ; + : augmente le risque ; - ? : effet protecteur suspecté ;
 + ? : augmentation du risque suspectée ; 0 : pas d'effet ; NE : non étudié ;
 MC : maladie de Crohn ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ;
 RCH : rectocolite hémorragique.

Les vaccins contre la rougeole et le BCG ont été initialement incriminés, mais d'autres travaux n'ont pas retrouvé cette association.

La prise d'antibiotiques, notamment dans la petite enfance, a été associée à l'apparition de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. Cependant, les infections à l'origine de la prescription d'antibiotiques pourraient être le facteur responsable de ce sur-risque.

De multiples facteurs périnataux tels que l'allaitement ou les diarrhées infectieuses ont été proposés comme influant l'apparition ou l'évolution de la maladie. Cependant, leur implication reste controversée.

Le stress ne semble pas associé au développement d'une MICI, mais il pourrait être associé à un sur-risque de poussées au cours d'une maladie déjà établie.¹³ Près d'un patient sur deux attribue l'apparition de sa maladie à un problème psychosocial.

Le rôle de l'alimentation dans le développement des MICI est suggéré par l'augmentation de l'incidence des MICI dans les

pays où le mode de vie s'est occidentalisé. En se fondant sur les rares études prospectives, il semblerait que les patients atteints de MICI avaient à l'apparition de la maladie une alimentation plus riche en protéines et graisses animales (provenant de la viande, du lait et du poisson) et en acides gras n-6 (oméga-6). Inversement, la consommation d'acides gras n-3 (oméga-3) et de fibres alimentaires, contenues dans les fruits et les légumes (mais pas celles provenant des céréales) serait protectrice dans la maladie de Crohn.

Une faible exposition à la lumière du soleil, liée à un taux faible en vitamine D, pourrait contribuer à la pathogenèse des MICI.

Les facteurs socio-économiques pourraient expliquer l'hétérogénéité spatiale observée. Vivre dans un environnement urbain ou densément peuplé a été associé à l'apparition de MICI. L'hypothèse hygiéniste suggère que l'amélioration des conditions sanitaires et la diminution de l'exposition aux pathogènes intestinaux pendant l'enfance pourraient perturber les réponses immunitaires plus tard dans la vie par manque d'éducation immunologique.

L'implication d'un agent infectieux unique dans le développement des MICI n'a jamais été démontrée. Cependant, des bactéries telles que *Mycobacterium avium paratuberculosis* ou *Escherichia coli* adhérent et invasif sont plus souvent retrouvées chez les patients atteints de maladie de Crohn.

La pollution atmosphérique aurait elle aussi un rôle dans l'apparition des MICI. Des données épidémiologiques en population générale ont montré au Royaume-Uni que des enfants et adolescents vivant dans les régions les plus exposées à la pollution atmosphérique sont plus à risque de développer une MICI. Et, dans le Wisconsin, une association significative entre les taux d'hospitalisation pour MICI et les densités de polluants émis a été démontrée.¹⁴

Conclusion

Les MICI ne sont plus des maladies rares, leur incidence augmente dans les pays industrialisés mais aussi dans les pays en voie de développement. Le tabac et l'appendicectomie, seuls facteurs environnementaux clairement impliqués dans le développement et l'évolution des MICI, ne peuvent expliquer l'hétérogénéité spatiale et temporelle de l'incidence des MICI observée à travers le monde. De nouvelles études multidisciplinaires, fondamentales et épidémiologiques sont nécessaires afin d'identifier les facteurs impliqués dans l'apparition d'une MICI. •

M. Fumery déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par AbbVie, MSD et Ferring.

L. Dauchet déclare une prestation statistique pour l'étude Algovue et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis.

C. Vignal déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

M. Gower-Rousseau déclare des interventions ponctuelles pour MSD, Ferring et AbbVie ; et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par ces mêmes entreprises.

POUR LA PRATIQUE

- » Les MICI ne sont plus des maladies rares, elles touchent près de 200 000 personnes en France.
- » Leur incidence est en constante augmentation dans le monde.
- » Le risque de MICI existe à tout âge, mais il est maximal entre 20 et 40 ans.
- » Les patients atteints de maladie de Crohn et fumeurs ont des formes plus sévères. Il est impératif de recommander un sevrage tabagique total et définitif.
- » Le risque de développer une rectocolite hémorragique est important l'année suivant l'arrêt du tabac, mais un sevrage tabagique est bien sûr à recommander devant son bénéfice sur la santé en général.
- » L'appendicectomie est associée à une réduction du risque de rectocolite hémorragique.
- » Alors qu'aucune surmortalité n'a été rapportée dans la rectocolite hémorragique, elle serait de 30 à 40 % dans la maladie de Crohn, essentiellement liée aux pathologies dépendantes du tabac.
- » De nombreux facteurs environnementaux ont été incriminés, mais ils n'ont jamais été identifiés comme responsables d'apparition d'une MICI.

RÉSUMÉ Épidémiologie, facteurs de risque et facteurs aggravants des MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ne sont pas des pathologies rares et affecteraient 5 millions de personnes dans le monde (2,5 en Amérique du Nord et 2,5 en Europe dont 200 000 en France). Ce sont des pathologies touchant le sujet jeune (pic d'incidence entre 20 et 30 ans), plus fréquemment la femme (*sex-ratio* F/H : 1,3) et évoluant par poussées. Leur cause étant inconnue, il n'y a aucun traitement curatif. Même si de nombreuses études de recherche ont isolé plus de 160 gènes dont des variants sont associés à ces pathologies, le poids de la génétique dans leur survenue reste faible. Il existe d'importantes variations d'incidence des MICI. D'abord, dans le temps car leur incidence augmente quasiment dans tous les pays du monde et explose même dans les pays émergents. Ensuite, dans l'espace, car même au sein d'une même région, à partir d'un enregistrement systématique de tous les nouveaux cas depuis 27 ans (registre EPIMAD), une hétérogénéité spatiale de l'incidence est rapportée, suggérant le rôle majeur de l'environnement dans la survenue de ces pathologies. Le tabac et l'appendicectomie, seuls facteurs environnementaux clairement impliqués dans le développement et l'évolution des MICI, ne peuvent expliquer l'hétérogénéité spatiale et temporelle de leur incidence observée à travers le monde. De nouvelles études multidisciplinaires, fondamentales et épidémiologiques sont nécessaires afin d'identifier les facteurs impliqués dans l'apparition d'une MICI.

SUMMARY Epidemiology, risk factors and factors associated with disabling course in inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel diseases (IBD) are not rare and would affect near of 5 million of patients in the world (including 2.5 in North America and 2.5 in Europe with at least 200 000 in France). These are chronic relapsing disorders affecting young patients (peak of incidence in patients aged from 20 to 30 years), particularly the young females (*sex ratio* F/M: 1.3). Their cause is unknown and there is no curative treatment. Although many research studies have isolated more than 160 genes whose variants are associated with these diseases, the weight of genetics remains low in their occurrence. Significant time and space variations in incidence of IBD have been reported. Firstly, an increase of IBD incidence has been reported overtime worldwide. Secondly, a space variation in IBD incidence has been noted with a dramatic increase in emerging countries. Even within a same geographical area through a prospective population-based dataset since 27 years (EPIMAD Registry), a spatial heterogeneity of incidence has been reported, suggesting the important role of the environment in the occurrence of these diseases. Smoking and appendectomy are the only environmental factors clearly involved in the development and progression of IBD and cannot explain spatial and temporal heterogeneity in the IBD observed incidence worldwide. New multidisciplinary basic and epidemiological studies are needed to identify the factors involved in the onset of IBD.

RÉFÉRENCES

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
3. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013;45:89-94.
4. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1133-42.
5. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:43-8.
6. Peneau A, Savoye G, Turck D, et al. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1647-53.
7. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gomborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:347-53.
8. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3167-82.
9. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al.; EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014;63:588-97.
10. Genin M, Duhamel A, Preda C, et al. Space-time clusters of Crohn's disease in northern France. *J Public Health* 2013;21:497-504.
11. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al.; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:630-49.
12. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:1841-54.
13. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:122-31.
14. Beamish LA, Osorio-Vargas AR, Wine E. Air pollution: An environmental factor contributing to intestinal disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:279-86.